

氏名	岩 井 利 之
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 3911号
学位授与年月日	平成13年 3 月23日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	高度な対称性を有するスクアレン由来トリテルペンポリエーテル類の 全合成と立体化学 (Total Synthesis and Stereochemistry of Highly Symmetric Triterpene Polyethers Derived from Squalene)
論文審査委員	主 査 教 授 岡田 恵次 副主査 教 授 山下 徹志 副主査 助教授 森本 善樹

論 文 内 容 の 要 旨

最近、海洋産及び陸上産の植物から細胞毒性を有する対称性の高いポリエーテル系化合物が多数単離、構造決定されている。今回筆者は、このような化合物の中で特に対称性の高いテウリレン、グラブレスコール及びロンギレンベルオキシドの合成研究に着手した。テウリレンは黒沢らにより紅藻*Laurencia obtusa*から、ロンギレンベルオキシドは糸川らにより*Eurycoma longifolia* からそれぞれ単離された細胞毒性を有する化合物で、X線結晶構造解析によりその立体構造がメソ体、擬 C_2 対称体であると決定されている。一方グラブレスコールはJacobsらにより*Spathelia glabrescens* から微量成分として単離され、主にNMRと旋光度から10個の不斉炭素を有するメソ体として構造が提出されている。本論文では二方向延伸反応の概念を用い、テトラヒドロフラン (THF) 環の立体選択的な構築を鍵段階とした、これらポリエーテル類の全合成について述べる。

本論文は3章から構成されている。1章では、3級ビスホモアリルアルコールに対するレニウム試薬を用いたTHF環構築法の開発を行なった。さらにこの反応条件を用いることにより、テウリレンの全合成を10段階で達成した。2章では、グラブレスコールの合成研究を行ないJacobsらの提出構造式が誤りであることを明らかにした。分光学的手法では構造決定が出来なかったため、合成によりその構造を決定することを試みた。可能な4種類のメソ体を合成したが、そのいずれもが天然物とは一致せず天然物の構造がメソ体でないことが示唆された。最終的には、生合成経路から推測した C_2 対称体を光学活性体として合成し、旋光度及びCDスペクトルが一致したことから、天然物の真の構造が C_2 対称な光学活性体であることを明らかにした。さらに3章では、擬 C_2 対称なロンギレンベルオキシドの不斉全合成を達成し、未決定であった絶対配置を明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

最近、海洋産及び陸上産の植物から細胞毒性を有する対称性の高いポリエーテル系化合物が多数単離、構造決定されている。これらの分子は、生合成的にはスクアレンのポリエポキシドが環化したと思われる複数のテトラヒドロフラン (THF) 環を有していることが構造的特徴として上げられる。これらの化合物について、分子のコンホメーションとそれらの細胞毒性との間に興味ある相関関係が提出されている。即ち、folded型の分子が顕著な活性を示し、extended型の分子は活性を示さないというものである。しかしながら、それらの細胞毒性発現に対する作用機構に関する研究は全くなされていない。筆者は、これら

活性を示すポリエーテル類を中性の天然イオノホアとみなし、生体内の生理学的に重要な金属イオンと何らかの相互作用をすることが、細胞毒性の発現と関係しているのではないかという仮説を立て、これら天然ポリエーテル類の対称性と機能性の観点からそれらの合成研究に着手した。本論文は、分子の対称性を考慮した二方向延伸反応の概念を基本戦略とし、メタルオキソ種を用いたTHF環の立体選択的な構築法を鍵段階として達成した、テウリレン、グラブレスコール及びロンギレンベルオキシドの全合成と立体化学についてまとめたものである。

1章では、THF環の立体選択的な構築法の開発において、有機合成にほとんど用いられていなかったレニウム(VII)金属反応剤に早くから注目し、それまで1、2級アルコールのみに限定されていた反応基質を3級ビスホモアリルアルコールの系に拡張し、生成物であるTHF環の立体選択性に関して、水酸基に隣接する置換基に依存して立体的因子によって制御される *trans* 選択性と、酸素原子のレニウムへの配位によって制御される *cis* 選択性があることを見いだした。さらにこの反応条件を用いることにより二つのTHF環を同時にかつ高立体選択的に形成させることに成功し、テウリレンの全合成を10段階で達成した。2章では、10個の不斉炭素を有し5つのTHF環が連結した *meso* ポリエーテルとしてその構造式が提出された化合物であるグラブレスコールの二方向同時延伸による効率的合成研究において、提出構造式を含む4つの可能な *meso* 構造及び光学活性な C_2 対称構造の全てを合成し、グラブレスコールの正しい構造式は *meso* 体ではなく、絶対配置も含めて C_2 対称構造をもつ化合物であることを合成化学的に明らかにした。さらに3章では、やはり二方向延伸反応の概念に最近開発された不斉エポキシ化反応を効果的に適用することによりロンギレンベルオキシドの初めての不斉全合成を達成し、未決定であった絶対配置を明らかにした。

以上のように、本論文において筆者は、4級炭素置換型テトラヒドロフラン環構築法の開発においてレニウム反応剤の有用性を明らかにし、それまで25段階を要したテウリレンの合成を10段階に短縮した。またグラブレスコールの全合成と構造改訂における研究は、コーリーらのグループもほぼ同時期に合成研究を行っていたことが判明したが、彼等の研究に先駆けて正解を得たものである。これらの知見は、有機化学分野の発展に大きく寄与するものと考えられ、博士(理学)を授与するに値すると審査した。